

SUSTAINED RELEASE TABLET

Patent number: JP6305982
Publication date: 1994-11-01
Inventor: MARUYAMA NAOAKI; KOKUBO HIROYASU
Applicant: SHINETSU CHEMICAL CO
Classification:
- international: **A61K9/20; A61K9/20;** (IPC1-7): A61K47/38; A61K9/22
- european: A61K9/20H6F2
Application number: JP19930102578 19930428
Priority number(s): JP19930102578 19930428

Also published as:



DE4414544 (A
CH687061 (A5

Report a data error he

Abstract of JP6305982

PURPOSE: To obtain a sustained release tablet capable of effectively and durably controlling elution rate of a pharmacodynamically effective component. **CONSTITUTION:** This sustained release tablet contains sustained release base component comprising hydroxylpropylmethyl cellulose particles having 19-30wt.% substitution degree of methoxyl group and 4-12wt.% substitution degree of hydroxypropoxyl group wherein ≥ 95 wt.% of the particles pass through a sieve of 100 mesh and have ≤ 0.35 mg/liter loosened apparent density. The viscosity of 2 % aqueous solution of the hydroxylpropylmethyl cellulose at 20 deg. is $\geq 1,000$ cP. The content of the hydroxylpropylmethyl cellulose is 5-90wt.%.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-305982

(43)公開日 平成 6 年(1994)11月 1 日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/38	C	7433-4C		
9/22	F	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 4 頁)

(21)出願番号	特願平5-102578	(71)出願人	000002060 信越化学工業株式会社 東京都千代田区大手町二丁目 6 番 1 号
(22)出願日	平成 5 年(1993) 4 月28日	(72)発明者	丸山 直亮 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の 1 信越化学工業株式会社合成技術研究所 内
		(72)発明者	小久保 宏恭 新潟県中頸城郡頸城村大字西福島28番地の 1 信越化学工業株式会社合成技術研究所 内
		(74)代理人	弁理士 小宮 良雄

(54)【発明の名称】 徐放性錠剤

(57)【要約】

【目的】 薬効成分の溶出速度を効果的に持続的にコントロールできる徐放性錠剤を提供する。

【構成】 本発明の徐放性錠剤は、メトキシ基の置換度が19~30重量%、ヒドロキシプロポキシ基の置換度が4~12重量%であるヒドロキシプロピルメチルセルロース粒子であり、95重量%以上が100メッシュのふるいを通過でき、ゆるみ見掛け密度が0.35mg/ミリリットル以下である徐放性基剤成分を含む。20℃における該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの2%水溶液の粘度が1000cP以上。該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有率が5~90重量%である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 メトキシル基の置換度が19～30重量%、ヒドロキシプロポキシル基の置換度が4～12重量%であるヒドロキシプロピルメチルセルロース粒子であり、95重量%以上が100メッシュのふるいを通過でき、ゆるみ見掛け密度が0.35mg/ミリリットル以下である徐放性基剤成分を含むことを特徴とする徐放性錠剤。

【請求項2】 20℃における該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの2%水溶液の粘度が1000cP以上である請求項1に記載の徐放性錠剤。

【請求項3】 該ヒドロキシプロピルメチルセルロースの含有率が5～90重量%である請求項1または2に記載の徐放性錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、薬効成分を一定の割合で放出するマトリックス型の徐放性錠剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】薬に副作用があるような場合、患者に対する薬の適応性を高める必要がある。徐放性錠剤は、薬の適応性を高めるために血中に溶け込む薬効成分の濃度を一定値以下に制御できるようにしたり、あるいは服用回数を減少させたりできるように開発されている製剤である。体内での溶出速度を抑制させながら一定の低い濃度で薬効成分を持続的に放出させ、薬効を長時間維持させることができればならない。

【0003】徐放性錠剤としては各種のタイプがある。例えば、薬効成分を水溶性高分子やワックスと混合して打錠したマトリックス型、薬効成分を含む腸溶性顆粒と薬効成分とを充填したカプセル型、圧縮成形したマルチプルユニット型がある。

【0004】マトリックス型の徐放性錠剤は拡散律速型ともいわれる。薬効成分は、水の浸透にともなって生じる薬効成分自体の濃度勾配を駆動力として系外に放出される。拡散速度の調整は徐放性基剤成分でなされる。徐放性基剤成分としては、マトリックス型の中でも例えばゲルマトリックス型の場合、水溶性高分子化合物であるヒドロキシプロピルメチルセルロース（以下、「HPMC」）が用いられる。徐放性錠剤が服用されると、HPMCなどは体内で錠剤表面にゲル層を形成し、薬効成分の溶出を抑制する。徐放性製剤の特性の多くはその徐放性基剤成分の特性で決まる。特に、徐放性基剤成分の分子量、水和速度（溶解速度）などが要因となる。

【0005】水溶性の高い薬効成分を含有させた徐放性錠剤や、薬効成分の濃度が高い徐放性錠剤の場合、用いられる徐放性基剤成分には、薬効成分の溶出速度を抑制する溶出抑制力がとりわけ大きいことが要求される。マトリックス型の徐放性錠剤はマルチプルユニット型と比

較して製造が簡単で安価であり、既にいくつかの改良も見られている。特公昭58-110531号公報開示の徐放性錠剤では、20℃における2%水溶液で800cP以下の粘度を呈し、ヒドロキシプロポキシル基の置換度が9～12重量%のHPMCが使用されている。特公平4-15208号公報開示の徐放性錠剤では、20℃における2%水溶液の粘度が800cP以上のHPMCが、徐放性基剤成分として25.8重量%以上含まれている。この場合のHPMCのヒドロキシプロポキシル基の置換度は4～32重量%、メトキシル基の置換度は16～24重量%である。

【0006】これらの従来の徐放性錠剤の場合、薬効成分が溶出し始めようとするとき、徐放性基剤成分が水和または水溶して膨潤しはじめ、やがてゲル層を形成する。ところが徐放性基剤の粒径が大きい場合、その基剤の水和速度が遅く、水和する際の膨潤量が大きいので、徐放性基剤成分がゲル層を十分に形成する前に錠剤としての形態が崩れ、結果として薬効成分の溶出速度が効果的にコントロールされないという問題点があった。そのほか打錠しても所期の硬度が得られず、溶出の初期に錠剤としての形状が崩壊し、十分な徐放性を発揮しないことがあった。

【0007】特公昭62-149632号公報には、同じくHPMCがマトリックス基剤として使用されている徐放性錠剤が開示されている。その場合のHPMCは、20℃における2%水溶液の粘度が15cP以上、ヒドロキシプロポキシル基の置換度は7～12重量%、メトキシル基の置換度は28～30重量%である。粒度は、100メッシュのふるいを95重量%以上が通過するように調整されている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は前記の課題を解決するためになされたもので、薬効成分の溶出速度を効果的に持続的にコントロールできる徐放性錠剤を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明の発明者は、徐放性錠剤で薬効成分の溶出速度をコントロールするにあたり、徐放性基剤成分となるHPMCの粒度、メトキシル基やヒドロキシプロポキシル基の置換度、水に溶かしたときの粘度などととも、いわゆるゆるみ見掛け密度の値が大きく影響することを見出した。

【0010】この知見のもとになされた本発明の徐放性錠剤は、メトキシル基の置換度が19～30重量%、ヒドロキシプロポキシル基の置換度が4～12重量%であるHPMC粒子であり、95重量%以上が100メッシュのふるいを通過でき、ゆるみ見掛け密度が0.35mg/ミリリットル以下である徐放性基剤成分を含む。20℃におけるHPMCの2%水溶液の粘度は1000cP以上、HPMCの含有率は5～90重量%であるとよ

い。ゆるみ見掛け密度は、粉体特性総合測定装置を用いて力を加えない状態で一定容積中の重量を測定して求められる。

【0011】HPMCはその分子量が大きくなると水和した時のゲルの弾性強度が高まり、薬効成分の溶出速度を遅くする方向に作用する。HPMCは徐放性錠剤中にそうした徐放性能を発揮する最小量含有させればよい。通常は5～90重量%、好ましくは10～50重量%が望ましい。5重量%以下であると十分な徐放性能を得ることができなくなる場合もあり好ましくない。90重量%以上であると、薬剤中から薬効成分が放出されて残量が減ってきたとき、溶出速度が低下する場合もあり好ましくない。

【0012】HPMCを得るには、水酸化ナトリウムなどのアルカリ触媒の存在下で、パルプと所定のエーテル化剤とを反応させればよい。徐放性基剤成分として使用される上記のHPMCは、既製品としては例えば日本薬局方12のHPMC2906、HPMC2208、HPMC2910がある。このようなHPMCは、例えば信越化学工業(株)製メトロゾ60SH-4000、60SH-10000、90SH-4000、90SH-15000、90SH-30000、90SH-100000などという商品名でも市販されている。これらの20℃における2%水溶液の粘度は、それぞれ4000cP、10000cP、4000cP、15000cP、30000cP、100000cPである。

【0013】一般的に徐放性錠剤には、1種類以上の薬効成分およびその他の必要な医薬用剤添加剤が含まれる。薬効成分としては、例えばテオフィリン、アスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、ナプロキセン、プロプラノール、メチルドパ、フロセミド、ニフェジピン、ピンドール、カプトプリル、エリスロマイシン、塩酸プロカイナムイド、グルコン酸キニジン、硫酸キニジン、硝酸イソソルビット、ビタミンC、B₁、B₂、B₆、葉酸などのビタミン剤、硫酸第1鉄などの鉄剤、塩化カリウムなどが挙げられる。親水性薬効成分を使用する場合、あるいは薬効成分の濃度を高くしなければならない場合にも効果的に含有させることができる。薬効成分の添加量はその特性に応じて10～95重量%の範囲内とするとよい。

【0014】このような薬効成分とともに必要に応じて含まれる医薬用剤添加剤としては、賦型剤、滑沢剤、安定化剤、界面活性剤などが挙げられる。そのうちで、賦型剤としては、例えばコーンスターチ、ラクトース、シュクロース、マンノースが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウムなどが挙げられる。滑沢剤は錠剤中に例えば0.5～3.0重量%の範囲で添加される。

【0015】このほかにも医薬用剤添加剤として、湿式法で成形される湿式法マトリックス型徐放性錠剤の場合

にはバインダーが含まれる。徐放性基剤成分となる上記のHPMCは、その場合のバインダーとして機能させることもできるが、その他に任意のHPMC、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが含まれてもよい。一般的にこのようなバインダーは総重量の2～5重量%の割合で用いられる。

【0016】徐放性錠剤の製造方法としては乾式法と湿式法とがある。乾式法の場合、粉末状の薬効成分と徐放性基剤成分であるHPMCと賦型剤とを乾燥状態で均一に混合し、さらに滑沢剤を加えて混合し、得られた混合物を回転式打錠機などを使って圧縮する。HPMCとしては十分微細で見掛け密度が低い上記のHPMCを用いる。湿式法の場合、薬効成分と十分微細なHPMC及び賦型剤を高速攪拌機等で、水または有機溶媒またはその混合溶媒を用いて練合し、乾燥後、乾燥物を篩過して顆粒を作製する。こうして得られた顆粒と、そのほか滑沢剤とを混合し、回転式打錠機を使って圧縮成形する。

【0017】

【作用】このような徐放性錠剤は、体内に服用されると中に含有されているHPMCが急速に水和して膨潤し、錠剤表面にゲル層を形成する。ゲル層を形成するHPMCの分子量、水和速度などは薬効成分の溶出速度を左右する。

【0018】95重量%以上が100メッシュのふるいを通過できる粒径のHPMC粒子の場合、圧縮成形されると互いに密に凝集し、溶出初期の錠剤の崩壊を抑制して過剰な薬物の放出を抑制する。ただしこうした作用も粒径で相違があり、粒径が大きい場合には凝集しても密度はやや粗になる。ゆるみ見掛け密度はそのような粗に凝集する粒子の圧縮成形性に影響を及ぼす。ゆるみ見掛け密度が0.35mg/ミリリットル以下であると、200メッシュのふるいは通過できないが、95%以上が100メッシュのふるいを通過できる粒径の粒子に対し、その圧縮成形時の硬度を上げ、水和速度を上げる。ゆるみ見掛け密度が小さい場合にはその分で表面積が大きくなり、それによって圧縮成形性が向上するようになると考えられる。

【0019】こうしたことから本発明の場合、薬効成分の溶出初期に生じがちな錠剤の崩壊が効果的に抑制され、過剰な薬効成分の放出も防止される。

【0020】

【発明の効果】本発明の徐放性錠剤は上記のような構成でなるから、薬効成分の溶出速度を一定の低い値に容易にコントロールでき、一定濃度で長時間持続的に薬効成分を放出させることができる。

【0021】

【実施例】以下、本発明の実施例を説明する。

【0022】実施例1

サリチルアミドとHPMCとを下記に示す組成で均一に混合後、IR錠剤成形機を用い100kg/cm²で3

0秒間加圧して徐放性錠剤を得た。HPMCとしてはHPMC2910 (60SH-4000 信越化学工業(株) 製)を用い、100メッシュふるい通過率95重量%以上、ゆるみ見掛け密度0.25mg/ミリリットルのものを使用した。

【0023】サリチルアミド：200mg
HPMC : 50mg
(合計重量250mg)

実施例2

実施例1と同様にしたが、ゆるみ見掛け密度は0.30mg/ミリリットルとした。

【0024】比較例1, 2

実施例1と同様にしたが、ゆるみ見掛け密度を0.45mg/ミリリットル、あるいは0.55mg/ミリリットルとした。

【0025】実施例3

テオフィリンとHPMCとステアリン酸マグネシウムとを下記に示す割合にしてV型混合機で均一に混合後、常法に従い打錠して徐放性錠剤を得た。HPMCは実施例1と同様にHPMC2910を用い、100メッシュふるい通過率98重量%以上、ゆるみ見掛け密度は0.32mg/ミリリットルのものを使用した。

【0026】テオフィリン : 240mg
HPMC : 60mg
ステアリン酸マグネシウム : 3mg
(合計重量303mg)

比較例3

実施例3と同様にしたが、100メッシュふるい通過率80重量%以上、ゆるみ見掛け密度は0.33mg/ミリリットルとした。

【0027】実施例4

エテンザミドとHPMCとステアリン酸マグネシウムとを下記に示す割合にしてV型混合機で均一に混合後、常法に従い打錠して徐放性錠剤を得た。HPMCとしてはHPMC2208 (メトロース 90SH-100000 信越化学工業(株) 製)を用い、100メッシュふるい通過率95重量%以上、ゆるみ見掛け密度は0.23mg/ミリリットルのものを使用した。

【0028】エテンザミド : 220mg
HPMC : 80mg
ステアリン酸マグネシウム : 3mg
(合計重量303mg)

性能実験

実施例1～4、比較例1～3で得られた各徐放性錠剤を日本薬局方12のパドル法にしたがって溶解させ、経過時間ごとの溶出率を求め、そこから溶解速度を調べた。試験液としては37℃の水、900ミリリットルを用いた。パドル回転数は毎分100回転とした。

【0029】実施例1～4、比較例1～3の結果を表1に示す。なお、表1中、経過時間欄の単位は時間、溶出率は重量%である。

【0030】

【表1】

表 1

経過 時間	溶 出 率						
	実 施 例				比 較 例		
	1	2	3	4	1	2	3
0.5	13.2	17.4	6.2	2.5	21.5	26.2	49.6
1.0	17.1	21.9	11.3	4.1	26.6	32.4	56.7
2.0	23.2	27.9	19.7	7.6	32.6	39.7	65.8
4.0	34.3	44.7	32.6	14.1	44.5	55.1	80.3
6.0	44.0	49.6	48.7	19.8	55.1	64.1	91.1
8.0	54.9	59.0	60.9	25.1	63.0	71.5	98.8
12.0	71.9	75.0	80.0	35.6	78.0	88.2	

【0031】実施例1, 2及び比較例1, 2よりゆるみ見掛け密度が0.35mg/ミリリットルを超えると溶出の初期に錠剤が崩壊し始め、一時的に薬効成分を多量に放出し、目的の徐放性を示さなくなることが分かった。

【0032】実施例3、比較例3より、100メッシュ

通過率が95重量%以上の粒子の場合の溶出速度はゼロ次の放出挙動を示すことが分かった。100メッシュ通過率が95重量%未満の場合は溶出初期に錠剤が崩壊し、一時的に薬効成分が多量に放出されることが分かった。